

فصلنامه علمی پژوهشی بیهوشی و درد، دوره ۳، شماره ۱، پاییز ۱۳۹۱

## بررسی اثر نیتروگلیسرین جلدی بر سطح بیحسی نخاعی در اعمال جراحی آرتروسکوپی زانو

بهزاد صدی<sup>۱</sup>، تابنده قاسمی<sup>۱</sup>، پوپک رحیم زاده<sup>۲\*</sup>

۱- متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

۲- استادیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، بخش بیهوشی و درد

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۶/۲۳

تاریخ بازبینی: ۱۳۹۱/۶/۱۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۵/۵

### چکیده

**زمینه و هدف:** یکی از این روش‌های بیهوشی بیحسی نخاعی است که در غالب بیماران سرپایی و بستری مورد استفاده قرار می‌گیرد. از مشکلاتی که در استفاده از این روش پیش می‌آید عدم دسترسی به سطح کافی بیحسی نخاعی و کاهش سطح بیحسی قبل از اتمام عمل جراحی است که سبب درد و استرس در بیمار شده و عدم رضایت جراح را هم موجب می‌شود. در این مطالعه اثر TNG جلدی بر روی سطح بیحسی نخاعی در بیمارانی که تحت عمل آرتروسکوپی زانو قرار گرفته‌اند بررسی شده است.

**مواد و روش‌ها:** در یک مطالعه کارآزمایی بالینی ۴۶ بیمار بطور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. بیماران بعنوان پیش دارو، ۱۰ میلی گرم دیازپام خوراکی عمل دریافت کردند و در اتاق عمل تحت بیحسی نخاعی با ۱/۵ میلی لیتر لیدوکائین ۵٪ قرار گرفتند. در نیمی از بیماران دارونما بصورت جلدی و نیمی دیگر (گروه TNG) پیچ نیتروگلیسرین بصورت جلدی به اندازه ۱/۵ اینچ روی کاغذ مالیده شده و روی قفسه سینه در قسمت خارج از سطح بیحسی چسبانیده شد. در هر دو گروه سطح بیحسی بکمک سوزن بلانت و پنبه الککل اندازه گیری شد.

**یافته‌ها:** این پژوهش نشان داد که در گروه نیتروگلیسرین، ۸۲/۶٪ افراد در عرض بیست دقیقه افزایش سطح بیحسی به اندازه دو سطح داشته‌اند، در حالی که در گروه شاهد فقط ۴/۳٪ افزایش سطح نشان داده‌اند و در نهایت مشخص شد که استفاده از نیتروگلیسرین جلدی در افزایش سطح بیحسی اثر معنی‌دار دارد ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نیتروگلیسرین جلدی بعنوان یک سازنده نیتریک اکسید می‌تواند باعث افزایش سطح بیحسی در بیماران شود که ممکن است ناشی از تقویت دارویی یا مکانیسم‌های دیگری باشد.

**واژه‌های کلیدی:** نیتروگلیسرین جلدی، آرتروسکوپی، بیحسی نخاعی

### مقدمه

نمی‌رسیم و یا بعلت محدود بودن مدت اثر، بعد از مدتی سطح بیحسی کاهش پیدا می‌کند که هم باعث محدودیت عمل و عدم رضایت جراح و هم احساس درد و ناراحتی از طرف بیمار می‌شود. از طرف دیگر اغلب بیماران پاسخ‌های فیزیولوژیک به درد و استرس ناشی از آن در حین و پس از عمل شامل

بی حسی نخاعی یکی از روش‌های متداول، مفید، مؤثر و با سرعت بالا از نظر شروع اثر بوده، لذا کارآیی، استفاده و مقبولیت بالایی در نظر متخصصین بیهوشی دارد. ولی یکی از مشکلاتی که در این روش دیده می‌شود این است که گاهای به سطح بیحسی لازم جهت عمل جراحی

نویسنده مسؤول: پوپک رحیم زاده، تهران، خیابان ستارخان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، بخش بیهوشی و درد

ایمیل: poupak\_rah@hotmail.com

بیماران براساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه تقسیم شدند، ۲۳ بیمار دارونما دریافت کرده و ۲۳ بیمار نیتروگلیسرین جلدی دریافت کردند.

مشاهده بیماران و معاینه آنها حین عمل با استفاده از پنبه الک و سوزن بلانت برای تعیین سطح بیحسی بود.

تمام بیماران شب قبل از عمل ۱۰ میلی گرم دیازپام و صبح قبل از عمل ۱۰ میلی گرم دیازپام خوراکی بعنوان پیشدارو دریافت کرده و از آن‌ها ضمن توضیح دادن مختصری در خصوص بیحسی نخاعی و اینکه در گروه مطالعه قرار گرفته‌اند رضایت گرفته شد. در روز عمل بعد از اینکه پایش الکتروکاردیوگرام، پالس اکسیمتری و فشار خون برقرار شد، رگ محیطی گرفته شده و در مدت بیست دقیقه، سرم رینگلاکتات به میزان ۵ میلی لیتر بر کیلوگرم به بیمار داده شد. پس از آن بیمار در وضعیت نشسته قرار گرفته، بعد از انجام پرپ و درپ ۱/۵ میلی لیتر لیدوکائین ۵٪ داخل سرنگ کشیده شده با سوزن شماره ۲۵ درفضای L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> یا L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub> وارد شده و با سرعت ۲/۰ میلی لیتر در ثانیه (در عرض ۵-۸ ثانیه) به کانال نخاعی تزریق شد.

پس از انجام تزریق، سریعاً بیمار به حالت طاقباز در آمده و بیست دقیقه بعد از انجام بیحسی نخاعی که معمولاً سطح بیحسی پایدار می‌شود، در نیمی از بیماران پیچ نیتروگلیسرین به اندازه ۱/۵ اینچ روی کاغذ مالیده شده بود روی قفسه سینه در قسمت خارج از سطح بیحسی چسبانیده شد و بعد از ده دقیقه سطح بیحسی بکمک سوزن بلانت و پنبه الک اندازه گیری شد و سپس در دقیقه ۲۰ بعد از عمل این کار تکرار شد. فشار خون بیمار نیز هر ۵ دقیقه بمدت ۲۰ دقیقه اندازه گیری شد. در گروه دیگر پیچ حاوی دارونما چسبانیده شد. بیحسی نخاعی توسط یک نفر انجام شده و پس از چسباندن پیچ توسط یک نفر دیگر که از ماده موجود در کاغذ اطلاعی

پاسخ‌های تنفسی، قلبی عروق (افزایش ضربان قلب، افزایش یا کاهش فشار خون، سکنه و ایست قلبی)، گوارشی (تهوع، استفراغ)، اختلالات ادراری، اختلال در متابولیسم و عملکرد عضلات، و مشکلات روانی را بروز می‌دهند.<sup>(۱،۲)</sup> بدیهی است یافتن دارویی برای جلوگیری از کاهش سطح بیحسی نخاعی و یا حتی افزایش سطح بیحسی نخاعی در حین عمل، در کاهش این عوارض و حتی کاهش مرگ و میر بعد از عمل موثر خواهد بود.

درچند مطالعه دیده شده بود که نیتروگلیسرین جلدی باعث افزایش مدت بیحسی نخاعی حین و پس از عمل جراحی شده است.<sup>(۱-۳)</sup> لذا این فرضیه مطرح شد تا منحصراً اثر نیتروگلیسرین جلدی (TNG) روی سطح بیحسی نخاعی به بحث و بررسی گذاشته شده و آزمون معنی دار بودن اثر نیتروگلیسرین جلدی روی سطح بیحسی نخاعی مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرد. در بررسی متون؛ مطالعات محدودی در این زمینه و بر بیحسی نخاعی انجام شده و یک مطالعه نیز در کشور ترکیه اثر نیتروگلیسرین را روی شدت، مدت و افزایش سطح بلوک بیهوشی بررسی کرده بود.<sup>(۴)</sup>

بطور کلی هدف از انجام این مطالعه تنها بررسی وجود ارتباط احتمالی بین نیتروگلیسرین جلدی در ایجاد تغییر در سطح بیحسی نخاعی بوده است.

### مواد و روش‌ها

در این تحقیق اثر پیچ تری نیتروگلیسرین در بیماران مرد محدوده سنی ۲۰-۴۰ سال، ورزشکار، بدون سابقه هرگونه بیماری که منعی جهت بیحسی نخاعی نداشته و تحت عمل آرتروسکوپی زانو قرار گرفتند مورد بررسی قرار گرفت. روش نمونه‌گیری آسان و حجم نمونه‌ها با  $\alpha = 5\%$  و توان مطالعه برابر با ۸۰٪ از طریق نوروگرام آلتمن در گروه مورد مطالعه و شاهد برابر ۴۶ نفر بود.

### بحث

فاکتورهای مؤثر بر ارتفاع بلوک بیحسی نخاعی (Non Documented) بیش از ۲۰ فاکتور هستند که عبارتند از: (۵،۶)

۱- فاکتورهای مربوط به بیمار شامل: سن، قد، وزن، جنس، فشار داخل شکم، وضعیت آناتومیکی ستون فقرات و پوزیشن. ۲- دیگر فاکتور مرتبط عبارتست از خصوصیات مایع مغزی-نخاعی نظیر حجم، فشار و دانسیته آن. ۳- تکنیک تزریق: محل تزریق، میزان تزریق، جهت تزریق، جهت بول (bevel) سوزن، استفاده از باربیتاز ۴- خصوصیات محلول بیحسی: دانسیته، مقدار، غلظت، دما، حجم، افزودن تنگ کننده های عروقی.

نیتروگلیسرین و آنالوگ هایش معمولاً بر روی سلول-های عضلات صاف اثر می گذارند. بنظر می رسد که نیتروگلیسرین دنیترا ته می شود و یون آزاد نیترات را از طریق گلوکوتاتیون-S ترانسفراز، در عضلات صاف و سایر بافت ها رها می کند. با روش ناشناخته دیگری نیتریک اکساید نیز از داروی مادر رها می شود، نیتریک اکساید دارای گشاد کنندگی عروقی قوی تری نسبت به نیتريت است. مطالعاتی در خصوص تغییر سطح بیحسی انجام نشده است ولی مطالعات مشابهی در خصوص افزایش زمان بی دردی ناشی از تشدید اثر سوفت تانیل بر اثر نیتروگلیسرین وجود دارد. (۱-۳) در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۳ در کشور ترکیه انجام شده است اثر نیتروگلیسرین جلدی بر افزایش سطح بیحسی و مدت آن مورد مطالعه قرار گرفته که نتایج مطلوبی داشته است. (۴) در مطالعه انجام شده در کشور ایتالیا در سال ۲۰۰۴ بر روی زنان تحت جراحی سزارین دیده شده که نیتروگلیسرین جلدی سبب افت فشار خون گردیده است که با نتایج بدست آمده در مطالعه ما همخوانی داشته است. (۷)

در مطالعات قبلی دیده شده بود که نیتریک اکساید به

نداشت، سطح بیحسی اندازه گیری شد. تمامی مراحل کار توسط دستیار بیهوشی که از داروها و گروه بندی هیچ اطلاعی نداشت انجام و ثبت گردید. جراح نیز نسبت به گروه بیماران کور بود. جهت کم کردن تفاوت های بین فردی سعی شد که تمام بیماران از یک جنس و نژاد باشند.

### یافته ها

وزن، سن و قد افراد بیمار دو گروه ثبت و میانگین آنها با یکدیگر مقایسه گردید. از آزمون استیودنت-t مستقل برای انجام مقایسه میانگین متغیر های دو گروه استفاده شد. استفاده از نیتروگلیسرین جلدی در ۸۲/۶٪ بیماران باعث افزایش سطح بیحسی شد که ۶۵/۲٪ آن در ۱۰ دقیقه اول بوده است و تمامی موارد افزایش سطح بیحسی به اندازه ۲ سطح بوده است. این در حالی است که در گروه شاهد فقط ۴/۳٪ بیماران که از دارونما به جای نیتروگلیسرین استفاده شده است افزایش سطح بیحسی نشان دادند. براساس نتایج بدست آمده استفاده از نیتروگلیسرین جلدی در افزایش سطح بیحسی اثر معنی دار دارد ( $p < 0.05$ ). همچنین نتایج نشان داده است که استفاده از نیتروگلیسرین جلدی بر روی سر درد تأثیر معنی داری ندارد. ( $p > 0.05$ ) اما بر کاهش فشار خون اثر معنی داری دارد. ( $p < 0.05$ ) (جدول ۱).

جدول ۱: مقایسه اطلاعات دموگرافیک بیماران و یافته های به دست آمده در دو گروه مطالعه

متغیر	گروه نیتروگلیسرین (۲۳ نفر)	گروه شاهد (۲۳ نفر)	p-value
میانگین سن (سال)	۲۶ (۵/۲)	۲۵ (۵)	$p > 0.05$
میانگین قد (سانتی متر)	۱۷۷ (۲۹/۴)	۱۷۸ (۲۹)	$p > 0.05$
میانگین وزن (کیلوگرم)	۸۱ (۱۳)	۸۱ (۱۳)	$p > 0.05$
افزایش سطح بیحسی	۱۹ (۳/۸)	۱ (۰/۲)	$p < 0.05$
فراوانی سردرد	۵ (۱)	۱ (۰/۲)	$p > 0.05$
افت فشارخون	۱۵ (۳)	۲۳ (۴/۶)	$p < 0.05$

گیرنده‌های کولینرژیک اثر یکدیگر را تشدید می‌کنند.<sup>(۱۰)</sup> از این مطالعات می‌توان نتیجه احتمالی گرفت که نیتریک اکساید با یک عمل مشابه استیل کولینی اثر مخدرهای داخل نخاعی را افزایش می‌دهد.<sup>(۱۱-۱۲)</sup>

۴- فارماکولوژی مولکولی: این تئوری پیشنهاد می‌کند که یک اثر تقویتی بین گیرنده‌های مخدری و نیتریک اکساید وجود دارد. احتمال دارد که نیتریک اکساید بصورت مستقیم بر گیرنده‌های اویپوئیدی اثر کند و اثر مخدرها را به این ترتیب افزایش دهد، همچنین درباره اثر آن‌ها بر گیرنده‌های NMDA نیز مطالعات محدودی وجود دارد.<sup>(۱۳، ۹، ۸)</sup>

از محدودیت‌های پژوهش انجام شده عدم موجود بودن رفانس قبلی در مورد دوز نیتروگلیسرین مورد استفاده، محل چسبانیدن پچ و نوع عمل جراحی بوده است. لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی این اثر احتمالی و میزان رضایت از آن در سایر اعمال جراحی و با دوزهای مختلف بررسی شود.

در این مطالعه به این نتیجه رسیده ایم که نیتروگلیسرین جلدی همراه با لیدوکائین داخل نخاعی باعث افزایش سطح بی حسی نخاعی به اندازه دو سطح در ۸۲/۶٪ در افراد مورد مطالعه شده است که ممکن است ناشی از سینرژیسیم دارویی یا مکانیسم دیگری باشد که فعلاً دقیقاً مشخص نمی‌باشد. لذا در انتهای مقاله پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی این دارو در سایر اعمال جراحی خصوصاً اعمالی که نیاز به سطوح بالاتر بیحسی دارند (نظیر جراحی قسمت فوقانی شکم) بررسی شده و دوزهای مختلف این دارو که در کنار تأثیر بر سطح بیحسی، سبب افت فشار خون نشوند نیز مورد بررسی و آزمایش بالینی قرار گیرند.

تنهایی اثر ضد دردی ندارد ولی در ترکیب با مورفین خوراکی اثر آن تشدید می‌شود. همچنین مشاهده شده بود که تجویز مورفین سیستمیک غلظت متابولیت های NO را در نخاع افزایش می‌دهد<sup>(۸)</sup> مشاهده شده است که تجویز آزاد کننده های نیتریک اکسید (مثل Fk 409) قدرت مورفین سیستمیک تجویز شده را افزایش می‌دهند. (L-arginin)<sup>(۸)</sup>

بر اساس این مطالعات تعیین چگونگی تشدید اثر ضد دردی نیتریک اکساید دقیقاً مشخص نیست ولی دارای حداقل ۴ توضیح است:

۱- تئوری نخاعی: نیتریک اکساید که از نیتروگلیسرین جلدی مشتق می‌شود، ممکن است با مکانیسم نخاعی باعث افزایش اثر اندورفین داخل نخاعی شود که مکانیسم آن از طریق پیامبر دوم CGMP است.

۲- تئوری فوق نخاعی: مطالعات نشان داده‌اند که تزریق داخل نخاعی ال-آرژنین و مواد آزاد کننده نیتریک اکساید در موش‌ها باعث ایجاد هایپرالژزی یا افزایش درد می‌شود. اما تجویز داخل بطنی ال-آرژنین یا CGMP از طریق راههای NO-CGMP منجر به اثر ضد دردی می‌شود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که نیتریک اکساید یک نقش دوگانه دارد، از طریق داخل نخاعی ایجاد افزایش درد و از طریق داخل بطن‌های مغزی باعث اثر ضد دردی می‌شود.<sup>(۸، ۹)</sup>

۳- مکانیسم محیطی: نیتریک اکساید بصورت محیطی نه اثر بی‌دردی و نه اثر درد افزایی بر روی گیرنده‌ها دارد ولی اثر ضد التهابی دارد و جلوی ایجاد ورم را می‌گیرد. در یک مطالعه نشان داده شده است که نیتروگلیسرین جلدی در همراهی با نئوستیگمین داخل نخاعی ایجاد بی‌دردی می‌کند که پیشنهاد کننده آن است که نیتریک اکساید و

## References

1. Garg A, Ahmed F, Khandelwal M, Chawla V, Verma AP. The effect of transdermal nitroglycerine on intrathecal fentanyl with bupivacaine for postoperative analgesia following gynaecological surgery. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38(2): 285-90.
2. Miller RD. *Anesthesiology*. 7<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone 2010; 1492-503 & 526-7.
3. Lauretti GR, de Oliveira R, Reis MP, Mattos AL, Pereira NL. Transdermal nitroglycerine enhances spinal sufentanil postoperative analgesia following orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90(3):734-9.
4. Alparsalan T. The effect of transdermal TNG on regional intravenous anesthesia. *Anes Rev* 2003; 26(14):170-81.
5. Vandom LD, Dripps RD. Long term follow up of patients who received 10,098 spinal anesthetics. Syndrome of decreased intracranial pressure (headache and ocular and auditory difficulties). *JAMA* 1956; 161(7):586-91.
6. Collins VJ. *Principles of Anesthesiology*. 3<sup>rd</sup> ed. vol 1, USA: Lea & Febiger 1993; 15-7.
7. Anderiano M. Maternal side effects of using transdermal TNG for spinal anesthesia. *Eur J Obst* 2004; 10(1):114-24.
8. Schroeder, RA, Kuo PC. Nitric Oxide: Physiology and Pharmacology. *Anesth Analg* 1995; 81(5): 1052-9.
9. Katzung B. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8<sup>th</sup> ed. Norwalk: Appleton & Lange; 2008 171-187.
10. Lauretti GR, Oliveira AP, Julião MC, Reis MP, Pereira NL. Transdermal nitroglycerine enhances spinal neostigmine postoperative analgesia following gynecological surgery. *Anesthesiology* 2000;93 (4):943-6.
11. Khandelwal M, Ahmed F, Garg A, Verma AP, Chatterjee CS. Transdermal nitroglycerine enhances the post-operative analgesic effect of intrathecal clonidine in abdominal hysterectomies. *Indian J Anaesth* 2012; 56(1): 79-81.
12. Lauretti GR, Perez MV, Reis MR, Pereira NL. Double-blind evaluation of transdermal nitroglycerine as adjuvant to oral morphine for cancer pain management. *J Clin Anesth* 2002; 14 (2): 83-6.
13. Lauretti GR, Oliveira AP, Rodrigues AM, Paccola CA. The Effect of Transdermal Nitroglycerin on Spinal S(+)-Ketamine Antinociception Following Orthopedic Surgery. *J Clin Anesth* 2001; Volume 13 (8):76-81.
14. Pourmahdi Z, Maghzian N, Salari A, Nassajian N, Tabatabaee K. [Comparison of the analgesic effect of Nitroglycerin added to lidocaine and Lidocaine alone in the Intravenous Regional Anesthesia (Persian)]. *J Anesth Pain* 2012, 2(7):109-18.  
Seyyed-Siamdust SAR, Faiz SHR, Derakhshan R, Sakhaei M. [Evaluation the analgesic effect of nitroglycerine added to lidocaine in intravenous regional anesthesia (Persian)]. *J Anesth Pain* 2011, 1(3):17-23.

## The effect of transdermal TNG on the level of spinal anesthesia in knee arthroscopic surgery

Behzad Sadri<sup>1</sup>, Tabande Ghasemi<sup>1</sup>, Poupak Rahimzadeh <sup>\*2</sup>

1- Anesthesiologist

2- Assistant Professor of Anesthesiology, Tehran University of Medical Sciences, RasoulAkram Medical Center, Department of Anesthesiology and Pain

### Abstract

**Aim and Background:** One of the problems with the implementation of spinal anesthesia is not to achieve an appropriate sensory level and sensory level decline before the end of operation that can cause pain and stress for the patient and surgeon dissatisfaction. In this study, the effects of transdermal TNG on the level of spinal anesthesia in knee arthroscopy patients were investigated.

**Methods and Materials:** In a randomized clinical trial 46 patients randomly allocated in two groups of TNG or placebo. All of patients were premedicated with 10 mg diazepam before operation and then spinal anesthesia was performed with 1.5cc lidocaine 5%. After 20 minutes, one group received a transdermal placebo and the second group received transdermal TNG. The level of sensory block was measured by a blunt needle and alcohol swab.

**Findings:** After 20 minutes a two level increase of sensory level in 82.6% of patients in the TNG group was observed but only 4.3% of the placebo group showed this raise. ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** In spinal anesthesia, transdermal TNG can increase the sensory level via some theoretical mechanisms.

**Keywords:** Transdermal TNG, arthroscopy, spinal anesthesia

---

**Corresponding Author:** Poupak Rahimzadeh, Department of anesthesiology and pain, Rasoul-Akram Medical Center, Tehran, Iran

Email: Poupak\_rah@hotmail.com